

# **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA**

## **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS**

### **RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA**

O Protopic é um medicamento dermatológico que contém o inibidor da calcineurina tacrolimus nas concentrações de 0,1% e 0,03%. O Protopic 0,1% está indicado para o tratamento da dermatite atópica moderada a grave (AD) em adultos que não respondem adequadamente ou são intolerantes às terapêuticas convencionais e Protopic 0,03% está indicado no tratamento da dermatite atópica moderada a grave em adultos ou crianças (idade igual ou superior a 2 anos) que não responderam adequadamente às terapêuticas convencionais.

No dia 21 de Abril de 2005, tendo em consideração o potencial risco de malignidades, a Comissão Europeia solicitou o parecer do CHMP sobre o perfil de risco/benefício do Protopic. Na sequência desse pedido, o CHMP analisou os dados disponíveis sobre esta matéria de segurança, incluindo relatórios de farmacovigilância, dados de estudos não clínicos, ensaios clínicos e estudos epidemiológicos.

O linfoma é um efeito adverso reconhecido e referenciado para medicamentos inibidores da calcineurina administrados por via sistémica. Pensa-se que o efeito é mediado pela imunossupressão que ocorre na sequência de um tratamento sistémico com o medicamento. A exposição sistémica é limitada aquando da utilização tópica do tacrolimus, contudo não é possível excluir a possibilidade de um efeito imunossupressor ao nível da pele.

Foram relatados casos de malignidades (incluindo cancro da pele, linfoma das células T cutâneo (CTCL), linfoma não Hodgkin (NHL) e malignidades sistémicas) durante o desenvolvimento clínico e a experiência de farmacovigilância em associação com o uso de Protopic. Os dados apresentados não demonstraram uma associação comprovada com o linfoma ou qualquer outra malignidade. Contudo, verificou-se um aumento do número de doentes com CTCL relativamente ao que seria de esperar. O CHMP concordou que o diagnóstico destas malignidades cutâneas é difícil, já que podem emular a AD. No entanto, após a receção dos dados disponíveis, o CHMP concluiu que nem todos os casos poderiam ser considerados casos de doença maligna pré-existente e, nalguns dos casos, não foi possível excluir uma associação com o tacrolimus.

Relativamente aos cancros da pele, o CHMP concluiu que não é provável que o tratamento com tacrolimus tenha causado estas malignidades cutâneas. Contudo, considerando que o tacrolimus é eficaz através da supressão das células T envolvidas na vigilância do sistema imunológico, é possível que o tacrolimus possa ter um efeito sobre o comportamento das lesões cutâneas que são pré-malignas ou casos de malignidade precoce. Está determinado que o tacrolimus, no seu mecanismo de acção, inibe as vias cálcio-dependentes de transdução de sinais, nas células T, impedindo assim a transcrição e síntese da IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e outras citoquinas. Dado que o tacrolimus é um imunossupressor eficaz que actua através da supressão dos linfócitos T na pele, o CHMP considerou que não era possível excluir o efeito do tacrolimus no desenvolvimento ou na progressão de uma série de lesões cutâneas.

Após a análise dos dados disponíveis, o CHMP concluiu que a relação entre os riscos e os benefícios do Protopic pode ser considerada favorável. Quanto às questões de segurança levantadas relativamente aos casos de malignidades, o CHMP concluiu que o Folheto Informativo do medicamento deverá incluir advertências sobre os casos de malignidades, bem como referência à necessidade de monitorização dos doentes tratados com Protopic. A fim de reduzir a probabilidade de diagnóstico incorrecto e para melhor garantir a utilização adequada do medicamento, o CHMP chamou particularmente a atenção para a necessidade de o Folheto Informativo indicar que o diagnóstico e a prescrição iniciais devem ser

efectuados por médicos com experiência no tratamento da AD. Adicionalmente, o CHMP concluiu que o Protopic não deve ser utilizado em adultos ou crianças imunocomprometidos e que o Protopic não deve ser aplicado em lesões consideradas potencialmente malignas ou pré-malignas e que os casos de linfadenopatia no início da terapêutica deverão ser investigados e controlados regularmente.

O CHMP manifestou igualmente a sua preocupação relativamente ao nível de uso de Protopic em crianças com menos de 2 anos de idade (uso não aprovado), quando o sistema imunológico está ainda em desenvolvimento. Por conseguinte, o CHMP solicitou ao titular da AIM que tome as medidas adequadas no sentido de garantir que o Protopic não é utilizado neste grupo etário.

O CHMP concluiu ainda que são necessários dados adicionais para melhor esclarecer a segurança do Protopic a longo prazo no que toca à sua associação com malignidades. O CHMP aprovou o estudo de registo em curso apresentado pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado – o estudo APPLES (registo pediátrico). O CHMP solicitou ao titular da AIM que apresente actualizações semestrais sobre a situação de recrutamento deste estudo. O CHMP concluiu igualmente que o risco de malignidades cutâneas deverá ser avaliado através de estudos de controlo de casos. O CHMP concluiu ainda que o potencial papel do tacrolimus na patogénese do CTCL deve ser investigado com maior pormenor através de estudos mecanísticos.

## **FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DO FOLHETO INFORMATIVO**

### **Considerando que:**

- o Comité considerou o procedimento ao abrigo do artigo 20º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 relativamente ao Protopic;
- o Comité teve conhecimento de relatos de casos de malignidade (incluindo cancro cutâneo e linfoma) em doentes tratados com Protopic. Tendo em conta os dados disponíveis (incluindo dados pré-clínicos, clínicos e epidemiológicos), o CHMP concluiu que uma potencial associação com a utilização do Protopic não pode ser excluída, pelo que são necessários dados adicionais para garantir um perfil de segurança aceitável a longo prazo,
- o Comité concluiu que as seguintes informações deverão ser incluídas no Resumo das Características do Medicamento e nas secções pertinentes do Folheto Informativo do Protopic:
  - O tratamento com Protopic só deve ser recomendado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento de dermatite atópica.
  - O tratamento deve ser intermitente e não contínuo.
  - Uma declaração que chame a atenção para o facto de o tacrolimus não dever ser aplicado em lesões consideradas potencialmente malignas ou pré-malignas.
  - O Protopic não deve ser utilizado em adultos ou crianças imunocomprometidos.
  - Advertência relativa à necessidade de investigação e monitorização continuada de qualquer linfadenopatia presente antes do início da terapêutica.
  - Declaração no sentido de que o Protopic não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade.
  - Declaração com indicação dos casos de malignidades relatados na fase de farmacovigilância.

O CHMP recomendou a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado do Protopic, cujos Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo constam, respectivamente, dos anexos I e IIIB.